



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Zebrafish as research model to study Gaucher disease: Insights into molecular mechanisms

Lelieveld, L.T.

Citation

Lelieveld, L. T. (2020, October 20). *Zebrafish as research model to study Gaucher disease: Insights into molecular mechanisms*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137851>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137851>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137851> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Lelieveld, L.T.

Title: Zebrafish as research model to study Gaucher disease: Insights into molecular mechanisms

Issue date: 2020-10-20

List of publications

The detrimental role of excessive glucosylsphingosine during glucocerebrosidase deficiency. New insights from zebrafish models

Lelieveld LT, Gerhardt S, Maas S, Zwiers K, de Wit KCC, Beijk EH, Ferraz MJ, Artola M, Meijer AH, Tudorache C, Salvatori D, Boot RG and Aerts JMFG - Manuscript in preparation

Glycosphingolipids and lysosomal storage disorders as illustrated by gaucher disease

Aerts JMFG, Kuo CL, [Lelieveld LT](#), Boer DEC, van der Lienden MJC, Overkleeft HS and Artola M. (2019) *Curr Opin Chem Biol*. **53**, 204-215. doi: 10.1016/j.cbpa.2019.10.006

Role of β -glucosidase 2 in aberrant glycosphingolipid metabolism: model of glucocerebrosidase deficiency in zebrafish

[Lelieveld LT](#), Mirzaian M, Kuo CL, Artola M, Ferraz MJ, Peter REA, Akiyama H, Greimel P, van den Berg RJBHN, Overkleeft HS, Boot RG, Meijer AH and Aerts JMFG (2019) *J Lipid Res*. **60**, 11, 1851-1867. doi: 10.1194/jlr.RA119000154.

Functionalized Cyclophellitols Are Selective Glucocerebrosidase Inhibitors and Induce a Bona Fide Neuropathic Gaucher Model in Zebrafish

Artola M, Kuo CL, [Lelieveld LT](#), Rowland RJ, van der Marel GA, Codée JDC, Boot RG, Davies GJ, Aerts JMFG and Overkleeft HS. (2019) *J Am Chem Soc*. **141**, 10, 4214-4218. doi:10.1021/jacs.9b00056.

In vivo inactivation of glycosidases by conduritol B epoxide and cyclophellitol as revealed by activity-based protein profiling

Kuo CL, Kallemeijn WW, [Lelieveld LT](#), Mirzaian M, Zoutendijk I, Vardi A, Futerman AH, Meijer AH, Spaink HP, Overkleeft HS, Aerts JMFG and Artola M. (2019) *FEBS J*. **286**, 3, 584-600. doi: 10.1111/febs.14744.

Publications not related to this thesis

Activity-based proteomics and lipidomics of zebrafish larvae as tools in early drug discovery

Kantae V, van Esbroeck ACM, Stevens AF, [Lelieveld LT](#), van Rooden EJ, Florea BI, van Wijk RC, Harms AC, van der Graaf PH, Overkleeft HS, Aerts JMFG, Hankemeier T and van der Stelt M - Manuscript in preparation

Total Chemical Synthesis of SUMO and SUMO-Based Probes for Profiling the Activity of SUMO-Specific Proteases

Mulder MPC, Merx R, Witting KF, Hameed DS, El Atmioui D, [Lelieveld L](#), Liebelt F, Neefjes J, Berlin I, Vertegaal ACO and Ovaa H. (2018) *Angew Chem Int Ed Engl*. **57**, 29, 8958-8962. doi: 10.1002/anie.201803483.

About the author

Lindsey Theresia Lelieveld was born on July 28, 1990 in Monster, the Netherlands. In 2008 she obtained her high school diploma (VWO) at the Interconfessionele Scholengroep Westland Gasthuislaan (ISW Gasthuislaan) in 's-Gravenzande. The same year she started the Bachelor program of Molecular Life Sciences at the Radboud University of Nijmegen. In 2012 she studied for four months at the Washington & Jefferson College in Washington, Pennsylvania (USA) and followed courses in psychology, immunology, chemistry seminar and advanced organic synthesis as part of an exchange program. First contact with fundamental research occurred during a bachelor internship in the department of Bio-Organic Chemistry at the Radboud University in Nijmegen under the supervision of Anika Jonker and Dr. Dennis Löwik.

After obtaining her bachelor's degree from the Radboud University of Nijmegen, she started in 2012 the research Master of Life Science & Technology at Leiden University. A master internship was performed in 2013 in the BioSyn group under supervision of Prof. Mario van der Stelt and daily supervision of Marc Baggelaar focusing on optimization of *in vitro* and *in situ* target engagement, using activity-based probes in combination with bio-orthogonal chemistry. In 2014, a second master internship was performed in the group of Prof. Huib Ovaa of the Chemical Biology group at the Netherlands Cancer Institute (NKI), under supervision of Dr. Remco Merkx focusing on the synthesis of functionalized SUMO activity-based probes and subsequent target evaluation of these probes. In 2015, she obtained her Master of Science degree with honours (*cum laude*).

In March 2015 she started her PhD research in the newly established department, Medical Biochemistry at Leiden University, under supervision of Prof. Hans Aerts. This project focused on zebrafish as animal model for the investigation of lysosomal storage disorders, in particular Gaucher disease (GD). For this purpose, she learned various research techniques ranging from CRISPR/Cas9 technology, throughput genetic screenings and zebrafish dissections to biochemical assays and quantitative mass spectrometry. During her PhD, she was involved in teaching of several academic courses and practicals, and the supervision of two bachelor interns, three master interns and one Erasmus Exchange Student. Part of the research has been presented at (inter)national conferences: ESGLD, Pozzuoli (2015); Reedijk symposium, Leiden (2017); ABPP meeting, Gent (2019) and the EWGGD, Clermont-Ferrand (2019).

In 2020 she will continue as a post-doctoral researcher in the department of Medical Biochemistry. She will pursue additional investigations using the described zebrafish in an effort to gain more insights into molecular mechanisms of lysosomal storage disorders. In addition she started the expression and purification of various mammalian and non-mammalian (lysosomal) enzymes in order to evaluate their biochemical properties and opportunities.

Dankwoord

Zo kleurrijk en veelzijdig als dit proefschrift, zo divers zijn ook de mensen die mijn promotie traject kleur hebben gegeven. In deze vijf jaar heb ik enorm veel geleerd, gelachen, gestrest, gefeest, mooie momenten meegemaakt en misschien ook een aantal mensen een klein beetje doof gemaakt. Daarvoor wil ik een iedereen enorm bedanken, hoewel het onmogelijk is om op deze twee pagina's iedereen de welgemeende dank en waardering te geven die ze verdienen

Allereerst wil ik mijn promotor professor *Hans Aerts* bedanken voor de kans om op een project te werken wat ver buiten mijn toenmalige comfort zone lag. Jouw enthousiasme, werkkraft, ideeën en zowel kritische als motiverende woorden hebben ervoor gezorgd dat ik een betere wetenschapper ben geworden. Het eerste jaar moesten we wel erg aan elkaar wennen en waren we het vaker oneens dan eens (helaas had jij vaak gelijk). Tegenwoordig zitten we gelukkig vaak op "hetzelfde spoor" en hebben we nog tal van mooie projecten bedacht, waar ik mij het komende jaar nog in mag vastbijten.

Als tweede wil ik mijn co-promotor *Rolf* bedanken. Wij hadden weinig tijd nodig om aan elkaar te wennen. Bedankt voor de motiverende woorden, de praktische tips en uiteraard de PCR-reacties, die ik na X pogingen aan jou gaf. Dat je altijd tijd vrij maakte (lees: moest maken) als ik het kantoor in kwam denderen en dat je altijd weer een extra idee had als ik even vastliep. Ook voor de biertjes die ik kreeg als ik wel gelijk had, de vele koffies en nog zo veel meer. Je hebt zoveel invloed gehad op mijn promotie traject dat je uitspraak: "Je kan het ene doen en het andere niet laten" het zelfs geschopt heeft tot stelling. Maar we hebben ook geleerd dat "je soms het ene niet moet doen en het andere juist moet laten".

Dan alle collega's van de afdeling Medische Biochemie in Leiden, waar ik jaren zowel wetenschap als kletspraat, successen als frustraties, koffiemomentjes als biertjes en zo veel meer mee heb gedeeld. *Kim, Daphne, Maria, Rebecca, Kassiani, Martijn, Ethan, Rianne, Remco, Bas, Qin, Marta, Marco, Laura, Rene, Astrid en Patrick* - en zeker ook oud-collega's - *Wouter, Marri, Eline, Per, Mina, Judith, Saskia en Marc* - hartelijk dank hiervoor. Ik heb meer geleerd van eenieder van jullie dan in dit dankwoord onder woorden is te brengen. Speciaal bedankje voor *Wouter*: jouw initiële enthousiasme en bekwaamheid met de inhibitors en ABPs hebben ervoor gezorgd dat het zebravis project vanaf het eerste moment razendsnel ging.

Ook wil ik mijn paranimfje en kamergenootje - *Kim* - bedanken voor haar matchende enthousiasme, gekwebbel en luisterend oor. Mijn gekwetter in de ochtend leverde me soms een moeilijk gezicht op, maar ik zou met niemand anders willen twinnen op 'old McDonald'. Komend jaar knallen we er nog een paar gram eiwit, een paar hoofdstukken en nog meer dove oren uit :)

Ook bedankt aan alle studenten die ik de afgelopen jaren heb mogen begeleiden - *Remco, Wouter, Daniël, Kate, Claire* en *Lisanne*. Jullie gezelligheid, enthousiasme en harde werk hebben een onmiskenbare bijdrage geleverd aan dit proefschrift. Special thanks to *Kate Bila* - your enthusiasm and drive matched perfectly with mine and you were the driving force behind the α -galactosidase project.

Natuurlijk wil ik ook alle (oud-)collega's van zowel Molecular Physiology en BioSyn bedanken voor hun gezelligheid tijdens de werkuren (of erna) en de hulp bij het vinden van dat ene protocol of compound. Twee mensen wil ik speciaal bedanken: *Tom* - die muur heeft toch weinig invloed gehad, want we blijven toch nog even samen plakken in Leiden, en *Annelot* - bedankt voor de gezelligheid, kletspraat en steun de afgelopen jaren.

Ook een speciaal bedankje naar *Bobby* en de party-crew van mijn stage en eerste jaren PhD - *Nora, Daphne, Joanna, Sander, Sybrin, Hans* en *Anne-Geert*. Zonder Bobby's datingshow tijdens de Wooping in mijn stage-jaar had ik waarschijnlijk heel wat feestjes, ADE moshpits, Texel weekendjes en Hello Kitty slaapfeestjes moeten missen.

Dan wil ik ook graag alle collega's van het Instituut van Biologie bedanken. *Annemarie Meijer* voor de prettige samenwerking en de tips & tricks, vooral de tip om morpholino's over te slaan. *Ralf* en *Bjørn* voor hun hulp om me wegwijs te maken in de zebrafishfaciliteit, waardoor ik snel mijn eerste injecties kon uitvoeren. *Christian Tudorache* voor de gedragsexperimenten en *Gerda Lamers* en *Joost Willemse* voor de microscopie training en expertise. Ook wil ik de diervverzorgers bedanken voor de uitstekende verzorging en gezelligheid in de faciliteit: *Ulrike* (ik weet bij voorbaat dat het een uur van mijn tijd gaat kosten als er Duitse schlager door de speakers klinkt), *Guus*, *Natasha* en oud-dierverzorgers *Ruth*, *Corinna* en *Michelle*. Of the LUMC, I would like to thank *Daniela Salvatori* for her expertise and guidance regarding the pathology parts of this thesis. Ook wil ik *Sophie Gerhardt* en *Saskia Maas* bedanken voor de prettige samenwerking en het verwerken van mijn visjes.

Daarnaast ben ik ook heel dankbaar voor alle mensen buiten mijn wetenschappelijke regenboog. Voor jullie is de grote vraag wat ik nou eigenlijk precies doe in Leiden en daar zal met dit proefschrift waarschijnlijk geen verandering in komen.

Lieve Aruniantjes - *Chantal*, *Esther*, *Imke*, *Jade*, *Jasmijn*, *Jonneke* en *Maud*. Aangezien een groot gedeelte ook promoveert of een bèta opleiding heeft gedaan (of ons er zo vaak over hebben gehoord :), begrijpen jullie mijn geklaag en gestress nog het meest. Het blijft helemaal goud dat ik jullie in mijn eerste studiejaar heb leren kennen en we elkaar nog steeds vaak opzoeken. We verspreiden ons wel steeds verder over Nederland, maar rood en roze zal de mooiste kleurencombinatie blijven.

Ook wil ik *Bianca*, *Joram*, *Jantine* en *Karen* bedanken voor al jaren vriendschap en ik hoop hier nog vele jaren aan vast te plakken.

Voetbalhartjes van dames 1 & 2. Door mijn werk en reistijd was ik zelden op tijd voor een training, maar ik ben heel blij dat ik iedere week weer afleiding had in de vorm van een bal, een bak enthousiasme, mijn eigen uitschuifkuiten en een Jillze (of twee). Ook alle lunches, terras-middagjes, weekendjes weg, 3e helften en andere feestjes (op de voetbal of daarbuiten) zijn me erg dierbaar.

Speciale dank aan de Sportgeitenkaasjes en blijde eieren - *Chantalle*, *Estella*, *Ilse*, *Sacha*, *Britt*, *Marieke* en *Carlissa* - ooit leren kennen via voetbal, tennis en via-via, maar jullie hebben me afgelopen jaren door lief en leed geholpen met sport, festivals, wintersport, stranddagen, EK/WK festiviteiten (BELGIEEEEE), terrasjes, etentjes, drankjes en een hele hoop grappen en grollen. Dat er in de toekomst maar veel +1s bij mogen komen.

Ook wil ik mijn familie bedanken voor hun support, gezelligheid en betrokkenheid - *Maurice*, *Antoinette*, *John*, *Petra*, *Jelle*, *Thijme*, *Hidde*, *Ruud*, *Deborah*, *Dionne*, *Lorraine*, *Leo*, *Esmeralda*, *Tim*, *Bram*, *oma Aly*, *Linda* & *Sammy*. Speciale dank voor mijn lieve, 'kleine' broertje - *Mitchel*. Qua karakter kan ik nog heel veel van je leren en ik hoop dat ik jouw rust en stress-vrije eigenschappen de komende jaren ook zelf mag ontdekken.

Lieve *papa* en *mama*. Een regenboog wordt veroorzaakt door zonlicht en waterdruppels en ik ben dus ook zeer dankbaar voor alle kansen, steun en liefde die jullie me hebben gegeven, zowel tijdens mijn periodes van zonneschijn als regen. Er is weer een hoofdstuk afgerond, maar ik hoop jullie in de toekomst nog trotser te kunnen maken.

Als laatste wil ik 'mijn wijffie' bedanken. Volgens lers bijgeloof staat aan het einde van de regenboog een pot met goud, zo ook aan het einde van mijn regenboog. *Marco* - je hebt er een paar jaar onder gestaan, maar ik ben erg blij dat ik mijn gouden 'wijffie' heb gevonden. **Samen** pas een paar jaartjes gehad met hopelijk nog veel avonturen te gaan: voor altijd en altijd en altijd...

Liefs
Lindsey

Monster - 30 augustus 2020

